

①日本国特許庁

①特許出願公告

## 特許公報

昭52-24007

⑤ Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号 ⑤日本分類

庁内整理番号 ④公告 昭和52年(1977)6月28日

C 07 C 127/26

16 B 812

発明の数 1

(全 3 頁)

1

2

⑤イソ尿素誘導体の製造方法

審 判 昭47-3722

②特 願 昭45-12030

②出 願 昭45(1970)2月13日

優先権主張 ②1969年2月14日 ③イギリス国 ①8255/69

⑦発 明 者 ジョージ・ロス・テイラー

イギリス国バッキンガムシャー州

ヘイズルメアー・インカーマンド

ライブ33

⑦出 願 人 グラクソ・ラボラトリース・リミテッド

イギリス国ミドルセックス州グリ

ーンズオード

⑦代 理 人 弁理士 山下白

## 発明の詳細な説明

本発明は、O-アルキルイソ尿素類の硫酸水素塩の製造方法に関する。

O-アルキルイソ尿素およびそれ等の塩類は、それ等がアミン類と反応してグアニジン類を生成するという点において、合成反応剤として重要であり、また、多くのグアニジン類が大規模に生産かつ利用されているので、このイソ尿素反応剤の生産を可能な限り経済的にすることは、望ましいことである。従来、前記イソ尿素類の硫酸塩が、グアニジン類の製造に使用されてきた。ところで本発明者等は、ここに、適宜 pH を調節すれば、前記イソ尿素類を、その硫酸水素塩の形で、出発物質として満足に用いることが出来ることを見出した。さらに本発明者等は、このような硫酸水素塩類を、簡単な出発物質から、従来から記載されている硫酸塩あるいは硫酸水素塩のいずれよりも高い収率で製造することのできる条件を見出した。

本発明により、シアナミドを、そのシアナミドに対して少なくとも2当量の硫酸の存在下、アル

カノールと反応させることによりO-アルキルイソ尿素を製造する方法が提供される。

少なくとも2当量の硫酸を、この反応媒体中に含ませることにより、イソ尿素の硫酸塩よりはむしろ硫酸水素塩が製造されることを確実にすることが出来る。硫酸の割合は好ましくは10当量より少く、便宜的には5当量より少い。最も好ましい範囲は、2ないし2.5当量、例えば約2.25当量である。

前記のアルコール成分は、好ましくは、化学量論的な割合かまたは過剰に共存させる。有利には、前記のシアナミドに基いて少なくとも2当量のアルコールを存在させるが、一方アルコールの最大割合は、臨界的でなく、最も好ましい範囲は2ないし10当量であり、例えば7当量である。好ましいアルコールはエタノールであるかまたは、さらに好ましくはメタノールであり、これ等はそれぞれO-エチルイソ尿素硫酸水素塩およびO-メチルイソ尿素硫酸水素塩を生成する。

前記の反応は、不活性溶媒の存在下あるいは非存在下に行なつてもよい。その溶媒は、アルコール反応体と混ざり得るもので、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの如き環式もしくは非環式エーテル溶媒、あるいは、アセトン、メチルエチルケトンまたはシクロヘキサノンの如き低級ケトン、あるいは、アセトニトリルまたはプロピオニトリルの如きニトリル溶媒、あるいは、酢酸メチルまたは酢酸エチルの如きエステル溶媒、あるいはベンゼン、トルエン、ヘキサンまたはヘプタンの如き炭化水素溶媒、あるいは、クロロホルム、塩化メチレンまたは四塩化炭素の如き、ハロゲン化炭化水素溶媒などが、例示的にあげられる。しかしながら、この反応は、前記のアルコール反応体成分の過剰中で溶液中で行い、添加される不活性溶媒の非存在下に行なうのが好ましい。

この反応は、好ましくは、比較的低い温度、例

えば-1.0°ないし2.0°、好ましくは、5°ないし15°の温度で行われる。硫酸を、アルコールと混合することが、大量の熱を発生し、したがって冷却が必要となることは、理解されよう。硫酸とアルコールとの混合物とシアナミドとの反応もまた発熱反応である。したがって、この硫酸を、初期段階で、大きな割合のアルコールと冷却しながら混合し、この混合物を、前記のシアナミドとの反応させる前に冷却することが好ましい。このシアナミドもまた、前記のアルコール反応成分の一部か、あるいは、前記のタイプの不活性溶媒中の溶液状態とするのが有利である。熱を消費させるためには、硫酸の前記のアルコールの溶液を、攪拌しながら、徐々に、かつ必要ならば冷却しながら、このシアナミド溶液に添加するのが好ましい。このシアナミド溶液は、前記の添加前においては、有利には低い温度、例えば0°ないし10°に保つことができ、その添加工程中は、温度を低く、例えば-5°ないし+5°に保つのが好ましい。次いで、この反応を、より高い温度、例えば約5°ないし15°でそのまま完了するまで進行させることができる。

特に都合のよいことには、前記のアルコール反応成分と混ざり得る非極性溶媒を単に添加するだけで、所望の硫酸水素塩を極めて高い収率でしかも高純度に沈殿させるようにすることができる。この非極性溶媒は、既に使用し得る不活性溶媒として記載したものの1つであつてもよい。最良の結果は、脂肪族エーテル類、特にジエチルエーテルを用いた場合、環状エーテル溶媒、特にテトラヒドロフランを用いた場合、および、低級アルキルケトン類、例えばアセトンおよびメチルエチルケトンを用いた場合に得られた。沈殿溶媒の必要量は、所望とする硫酸水素塩のその反応媒体中への溶解度により異なることになる。不活性溶媒がすでに存在している場合には、比較的少量の沈殿溶媒で済むことになる。

しかしながら、この所望の生成物は単に溶媒を溜去するだけでも単離することができ、またその生成物は非結晶性の状態であることもあるが、それは、普通には、直接、アミンとの反応に使用して、適当にpHを調節した後、グアニジンを生成させることができる。

イソ尿素硫酸水素塩を用いるグアニジンの形成

は、適当なアミンをその硫酸水素塩と混合し、その反応のpHを例えば塩基、例えばアルカリ金属水酸化物やアルカリ金属炭酸塩の添加により、約7ないし9、好ましくは約8.5に調節することによつて行なうことができる。好ましい反応媒体は水である。

使用されるアミンは、有利には1・17-ジアミノ-9-アザヘプタデカンであり、その場合は、1・17-ジグアニジノ-9-アザヘプタデカンセスキ硫酸塩なる化合物を単離することができる。この化合物は、その抗かび活性および水への低い溶解度(5%あるいはそれ以下)の故に、種の仕上げ剤(seed dressings)に特に有用である。

本発明による方法は所望とするイソ尿素の硫酸水素塩を高収率に生成する。他の塩を必要とする場合は、それらは、この硫酸水素塩を、例えば陰イオン交換樹脂を用いたまたは複分解により陰イオン交換することにより製造することができる。前述の如く、硫酸塩を必要とする反応には、pHを調節することにより硫酸水素塩を使用することができる。

本発明の理解を一層深めるために、次に実施例を示すか、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

濃硫酸(0.72ℓ、1.35モル)を、攪拌かつ冷却しながら、メタノール(1.5ℓ)に徐々に添加した。次いでこの混合物を、メタノール(1.0ℓ)中にシアナミド(500g、11.9モル)を溶かし、冷却しかつ攪拌した溶液に添加した。その温度を-5°ないし+5°の間に保持し(時々10°に昇温する)、またこの添加には2.5時間を要した。この混合物を10°でさらに1時間攪拌した。エーテル(5ℓ)を攪拌しながら添加し、結晶性生成物を収集し、20%のメタノール/エーテル(2.5ℓ)で洗浄した。40°で真空乾燥した後、O-メチルイソ尿素硫酸水素塩が、84.5%の収率(1.733kg)で得られた。融点118-120°。上記生成物はジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(1949)第71巻第2476頁(Hughes et al.)に記載のO-メチルイソ尿素硫酸水素塩(融点119-120°)と同一であると同定された。

## 実施例 2

濃硫酸 (6.81 ml, 0.069 モル) を、攪拌しながら、5℃以下で、メタノール (13.62 ml) に溶解した。次いでこの溶液を、攪拌かつ冷却下に、メタノール (9 ml) 中にシアナミド (4.56 g, 0.108 モル) を溶かした溶液に注意深く添加した。この混合物を 10℃で 1 時間攪拌し、前記のメタノールを減圧下に除去し、そして、固体の O-メチル イソ尿素 硫酸水素塩残留物を水 (16.2 ml) に溶解した。その pH を、水酸化ナトリウム (5.8 ml) 10% 水溶液を用いて、8.5 に調整し、そして、1・17-ジアミノ-9-アザヘプタデカン (10.84 g, 0.04 モル) を添加し、その混合物を 42℃に 2 時間攪拌し、冷却し、そしてその懸濁液の pH を、3.2 N 硫酸 (16.2 ml) の添加により 2.4 に調整した。得られた溶液を硅藻土を通して濾過して清澄化し、減圧下に 50 ml に濃縮した。この懸濁液を室温に一夜放置した。この生成物を別し、40:60 の水性、インダストリアル メチレーテッド スピリット (IMS) および IMS で洗浄し、40℃で真空乾燥した。次いで、それを、水 (50 ml)、水性 IMS および IMS で再度洗浄し、40℃で真空乾燥すると、14.55 g (理論値の 75.6%) の 1・17-ジグアニジノ-9-アザヘプタデカンセスキ硫酸塩 (融点 230-247℃) が得られた。

## 実施例 3

濃硫酸 (12.9 ml, 0.25 モル) を、攪拌かつ冷却下に無水エタノール (60 ml) に溶解した。無水エタノール (40 ml) 中のシアナミド (10.5 g, 0.25 モル) を、攪拌しながら、5℃以下で上記の酸溶液を用いて処理した。その溶液を 10℃で 1 時間攪拌した。前記のエタノールを減圧下に留去すると、37.24 g の O-エチルイソ尿素硫酸水素塩のガムが得られるが、これを、水 (40.5 ml) に溶解した。10% の水酸化ナトリウム (7.3 ml) を用いてその pH を 8.5 に調整し、水を用いて全量を 54.2 ml とした。1・17-ジアミノ-9-アザヘプタデカン (27.15 g, 0.1 モル) を添加し、そしてその混合物を、43℃で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、そしてその pH を、3.2 N 硫酸 (50 ml) の添加により 2.4 に調整した。その溶液を硅藻土を通過させて濾過

し、減圧下に 140 ml に濃縮し、一夜放置して結晶化させた。この生成物を別し、40:60 の水性 IMS および IMS で洗浄し、次いで 40℃で真空乾燥させると 44.5 g (89%) の 1・17-ジグアニジノ-9-アザヘプタデカンセスキ硫酸塩 (融点範囲 219-245℃) が得られた。

## 実施例 4

上記の反応混合物から O-メチル イソ尿素硫酸水素塩を生成させる場合の種々の溶媒の効果メタノール (10 ml) 中のシアナミド (5.0 g) の溶液に、メタノール (15 ml) 中の濃硫酸 (7.2 ml) を攪拌下、かつ冷却下に温度を 10ないし 15℃に保持しつつ添加した。次いでこの混合物を、さらに 1 時間攪拌すると、温度は、一時は 25℃に上昇したが、適当に冷却することにより速やかに 15℃にもどした。生成物の一部は反応混合物から結晶化した。その上澄み液の試料を取り、種々の溶媒で処理した。その結果を次表に示す。

表

テトラヒドロフラン	卅	アセトン	卅
ジオキサン	+	メチルエチルケトン	卅
イソプロピルエーテル	+	シクロヘキサノン	+
酢酸エチル	卅	アセトニトリル	卅
クロロホルム	+		
二臭化メタン	+		

記号：卅 結晶の良好な分離

卅 速やかに固化する結晶およびガム

+ スクラッチングの際、徐々に結晶化するガム

## ⑨特許請求の範囲

- 1 シアナミドをそのシアナミドに関して少くとも 2 当量の硫酸の存在下にアルコールと反応させることを特徴とする、O-アルキルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

## ⑩引用文献

Chem. Abs. 50, 929-7 a